

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-287532

(43)Date of publication of application : 27.10.1998

(51)Int.Cl.

A61K 7/06  
// A61K 31/557

(21)Application number : 09-100091

(71)Applicant : R TEC UENO:KK

(22)Date of filing : 17.04.1997

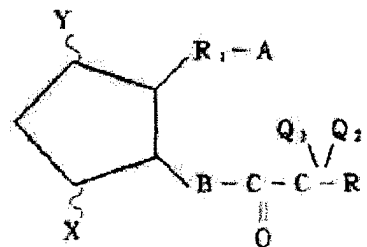
(72)Inventor : UENO TAKASHI

## (54) HAIR-GROWING AGENT

## (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a hair-growing agent useful for treating alopecia and underdeveloped hair by formulating a 15-ketoprostaglandin as an active ingredient.

**SOLUTION:** This hair-growing agent contains a 15-ketoprostaglandin [e.g. a compound (e.g. 13,14-dihydro-15-ketoprostaglandin) of the formula (X and Y are each H, hydroxyl, etc.; A is CH<sub>2</sub>OH and the like; B is CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> and the like; Q<sub>1</sub> and Q<sub>2</sub> are each H, a halogen, etc.; R<sub>1</sub> is a (substituted) divalent lower to medium aliphatic hydrocarbon residue; R<sub>2</sub> is a lower cycloalkyl and the like) as an active ingredient. The dose is usually 0.01-100  $\mu$ g/affected part. When administrated twice to four times a day or as a long-acting form, sufficient effect is obtained at a dose of 0.001-500 mg/kg.



## \* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1]Hair growing and a hair restorer which makes 15-\*\*\*\*- prostagladin compound an active principle.

[Claim 2]Hair growing and the hair restorer according to claim 1 whose 15-\*\*\*\*- prostagladin compound is a 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- prostagladin compound.

[Claim 3]Hair growing and the hair restorer according to claim 1 whose 15-\*\*\*\*- prostagladin compound is a dihalo prostagladin compound in 15-\*\*\*\*- 16-mono- \*\*\*\*.

[Claim 4]Hair growing and the hair restorer according to claim 1 whose 15-\*\*\*\*- prostagladin compound is a dihalo prostagladin compound in 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- 16-mono- \*\*\*\*.

[Claim 5]Hair growing and the hair restorer according to claim 1 whose 15-\*\*\*\*- prostagladin compound is a difluoro-prostagladin compound in 15-\*\*\*\*- 16-mono- \*\*\*\*.

[Claim 6]Hair growing and the hair restorer according to claim 1 whose 15-\*\*\*\*- prostagladin compound is a difluoro-prostagladin compound in 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- 16-mono- \*\*\*\*.

[Claim 7]Hair growing and the hair restorer according to claim 1 whose 15-\*\*\*\*- prostagladin compound is 15-\*\*\*\*- prostaglandin E compound.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

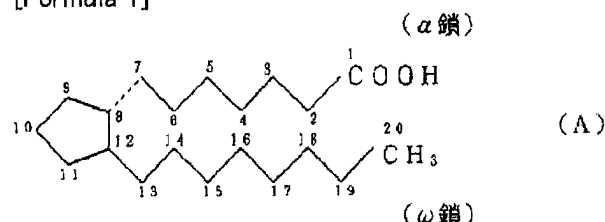
[Field of the Invention]This invention relates to the new use in hair growing and hair fostering of 15-\*\*\*-prostagladin compound.

[0002]

[Description of the Prior Art]prostagladins (a prostagladin is henceforth shown as a PG) -- \*\* -- and it is one group of the organic carboxylic acid in which it contains in other mammalian organizations or organs, and wide range physiological activity is shown. As a general structural characteristic, PGes which exist naturally have a prostanoic acid skeleton shown in a formula (A).

[0003]

[Formula 1]



[0004]On the other hand, some synthetic analogs have the embellished skeleton. By the structural characteristic of a five-membered ring, natural PGes PGA, PGB(s), and PGC(s). It is classified into PGD(s), PGE(s), PGF(s), PGG(s), PGH(s), PGI(s), and PGJ(s). Furthermore, a chain portion also by an unsaturation, existence of oxidation, and absence The bottom of bottom [ of 14-unsaturation-15-OH ], 6- [ the bottom ] 1...13 2...5 and 13, and 14-JI unsaturation-15-OH, 6- 3...5. It is classified as 13, 14- and 17, and 18-Tori unsaturation-15-OH.

[0005]PGF(s) are classified into alpha (a hydroxyl group is alpha arrangement) and beta (a hydroxyl group is beta arrangement) according to arrangement of the hydroxyl group of the 9th place. It is known that PGI2 derivatives, such as that PGE1 and PGI2 have a hair-growing promotion operation (JP,61-218510,A) and Bela Prost, have the hair-fostering hair-growing effect (JP,H5-331025,A). Some 15-keto (that is, it has oxo group in the 15th place instead of hydroxyl group)-PGes and 13,14-dihydro-15-\*\*\*- PGes are known as a substance made to produce automatically by operation of an enzyme in the metabolic turnover of natural PG. The 15-\*\*\*- PG compound is indicated to the pan at Descriptions, such as JP,H1-104040,A, JP,S64-52753,A, JP,H1-151552,A, and JP,H8-48665,A. However, it is not yet known that a 15-\*\*\*- PG compound has hair growing and a hair restoring effect.

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]An object of this invention is to provide hair growing and the hair restorer which has an outstanding effect.

[0007]

[Means for Solving the Problem]As a result of research about the bioactive of a 15-\*\*\*- PG compound, this artificer found out that these could be used for treatment aiming at hair growing and promotion of hair fostering, and completed this invention. That is, this invention provides hair growing and a hair restorer which makes 15-\*\*\*- prostagladin compound an active principle. Therefore, hair growing and a hair restorer of this invention are useful to treatment of baldness and poor growth of hair.

[0008]In this invention, a word of "treatment" includes management of all diseases including prevention, a therapy, mitigation, prevention from aggravation, and mitigation of aggravation. Although "15-\*\*\*-

prostaglandin compound" is called a 15-\*\*\*\*- PG compound for short below, it contains all prostaglandin derivatives in which all have an oxo group in the 15th place of a prostanoid acid skeleton instead of a hydroxyl group regardless of 13 and existence of a double bond between the 14th place, or absence. [0009]On the occasion of naming of the 15-\*\*\*\*- PG compounds of this invention, a number of prostanoid acid shown in a formula (A) is used. Although said formula (A) is a thing of a basic skeleton of C-20, a carbon number is not limited by this in this invention. namely, -- a number of carbon which constitutes a basic skeleton setting carboxylic acid to 1, and going to a five-membered ring -- order -- even 2-7, although even 8-12 are given to carbon of a five-membered ring and even 13-20 are given to carbon on an alpha chain on omega chain. When a carbon number decreases on an alpha chain, a number is erased one by one from the 2nd place, and when increasing on an alpha chain, it names as what a substituent replaced with a carboxyl group (the 1st place) attached to the 2nd place. Similarly, when a carbon number decreases on omega chain, a carbonaceous number is subtracted from the 20th place one by one, and when increasing on omega chain, a carbon atom of the 21st henceforth is named as a substituent. About a configuration, especially, as long as there is no notice, a configuration which the above-mentioned basic skeleton has shall be followed. Therefore, a 15-\*\*\*\*- PG compound which has ten carbon atoms to omega chain is named 15-\*\*\*\*- 20-ethyl-PGEs.

[0010]The above-mentioned formula is a compound unless it refuses in particular in this Description, although specific arrangement which is the most typical coordination is shown. It shall have the above-mentioned arrangement. Although PGD(s), PGE(s), or PGF(s) point out a compound which generally has a hydroxyl group in the 9th place of prostanoid acid, and/or the 11th place, 15-\*\*\*\*- prostaglandin compound of this invention is extended and included in the 11th place to the compounds which have the 9th place and/or other bases. The above-mentioned compounds call it 9-dehydroxy 9-substitution or 11-dehydroxy 11-substituted compounds.

[0011]As mentioned above, on these Descriptions, naming of a 15-\*\*\*\*- PG compound is performed based on a prostanoid acid skeleton. When this is named based on IUPAC, 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- 16 R,S-fluoro-PGE<sub>2</sub> is the (Z)-7-[(R [ 1 ],R [ 2 ], 3R)-3-hydroxy- 2, for example. - [(4R,S) - fluoro-3-oxo 1-octyl]-5-oxo cyclopentyl]-hept 5-enoic acid; 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- 20-ethyl-11-dehydroxy 11R-methyl-PGE<sub>2</sub> methyl ester is the methyl 7-[(R [ 1 ], 2S, 3S)-3-methyl- 2. - [3-oxo-1-decyl] -5-oxo cyclopentyl]-hept 5-enoate;. 13,14-dihydro-6,15-diketo 19-methyl-PGE<sub>2</sub> ethyl ester is ethyl 7-[(1R,2S,3S)-3-hydroxy-2-(7-methyl-3-oxo 1-octyl)-5-oxo cyclopentyl]-6-oxo heptanoate. 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- 20-ethyl-PGF<sub>2</sub>alpha isopropyl ester is isopropyl (Z)-7- [(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihydro-2-[3-oxo-1-decyl] cyclopentyl] - It is hept 5-enoate and;13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- 20-methyl-PGF<sub>2</sub>alpha methyl ester is methyl (Z)-7- [(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[3-oxo 1-nonyl]-cyclopentyl] - It is hept 5-enoate.

[0012]The 15-\*\*\*\*- PG compounds used in this invention may be the derivatives of all PGEs that have an oxo group instead of a hydroxyl group in the 15th place. It may have two double bonds (15-\*\*\*\*- PG type 3 compound) between one double bond (15-\*\*\*\*- PG type 2 compound) or the 5th place, the 6th place and the 17th place, and the 18th place between one more single bond (15-\*\*\*\*- PG type 1 compounds), the 5th place, and the 6th place. A typical example which can be used for this invention, The 15-\*\*\*\*- PG type 1, the 15-\*\*\*\*- PG type 2, the 15-\*\*\*\*- PG type 3, the 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- PG type 1, the 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- PG type 2, 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- PG type 3 grade. And they are those derivatives.

[0013]A compound in which a carboxyl group of an alpha chain end of the above-mentioned 15-\*\*\*\*- PGEs was esterified as for an example of a substitution product or a derivative, A salt which can be permitted physiologically, a compound in which a double bond or a carbon to carbon bond of the five to 6th place has 3-fold combination in a carbon to carbon bond of the two to 3rd place, They are a compound which has a substituent to carbon of the 3rd place, the 5th place, the 6th place, the 16th place, the 17th place, the 19th place, and/or the 20th place, a compound which has a low-grade alkyl group or a hydroxy (low-grade) alkyl group instead of a hydroxyl group of the 11th place, etc.

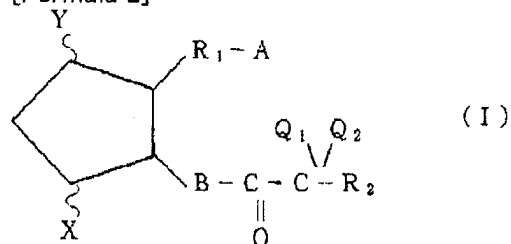
[0014]As a substituent combined with a carbon atom of the 3rd place, the 17th place, and/or the 19th place in this invention, an alkyl group of the carbon numbers 1-4 is raised, for example, and especially a methyl group and an ethyl group are raised. As a substituent combined with a carbon atom of the 16th place, aryloxy groups, such as halogen atoms, such as low-grade alkyl groups, such as a methyl group and an ethyl group, a hydroxyl group or chlorine, and fluorine, and trifluoro methylphenoxy, are raised, for example. Halogen, such as chlorine and fluorine, is mentioned as a substituent of a carbon atom of the 17th place. low-grade alkyl group [ of saturation or an unsaturation like C<sub>1-4</sub> alkyl as a substituent combined

with a carbon atom of the 20th place ], and  $C_{1-4}$  alkoxy \*\* -- low-grade alkoxy alkyl like lower alkoxy group [ like ] and  $C_{1-4}$  alkoxy  $C_{1-4}$  alkyl is included. Halogen, such as chlorine and fluorine, is included as a substituent of a carbon atom of the 5th place. An oxo group which forms a carbonyl group is included as a substituent of a carbon atom of the 6th place. Configurations of these bases in a case of having a hydroxy group, low-grade alkyl, or low-grade (hydroxy) alkyl substituent in a carbon atom of the 9th place and the 11th place may be alpha, beta, or those mixtures.

[0015]The above-mentioned derivative may have substituents, such as an alkoxy group, a phenoxy group, and a phenyl group, at the omega chain end of a compound in which omega chain is shorter than natural PGEs. Especially a desirable compound to carbon of the 16th place For example, a compound which has low-grade alkyl groups, such as a methyl group and an ethyl group, Halogen atoms, such as chlorine and fluorine, to a compound and carbon of the 17th place which it has Chlorine, Halogen, such as fluorine, to a compound and carbon of the 19th place which it has For example, a methyl group, Low-grade alkyl groups, such as an ethyl group, to a compound and carbon of the 5th place which it has Chlorine, A compound which has halogen, such as fluorine, a compound which has an oxo group to carbon of the 6th place, It is a compound which has low-grade alkyl groups, such as a methyl group and an ethyl group, to carbon of the 20th place, Having substituents, such as a halogen atom or an alkyl halide group, instead of an alkyl chain after carbon of the 16th place is also the compound which a certain phenyl group or phenoxy group combined with a carbon atom of the 16th place.

[0016]A desirable compound used for this invention is formula (I).

[Formula 2]



[X and Y among a formula Hydrogen, hydroxy \*\* halogen, low-grade alkyl, Hydroxy (low-grade) alkyl or oxo (however, at least one of the bases of X and Y is bases other than hydrogen, and) Even if the five-membered ring has at least one double bond, good A  $-CH_2OH$ ,  $COCH_2OH$ ,  $-COOH$  or its functional derivative, and B  $-CH_2-CH_2-$ , Hydrogen, halogen, and low-grade alkyl  $R_1$   $CH=CH-$ ,  $-C^{**}C-$ ,  $Q_1$ , and  $Q_2$  - Unsubstituted or halogen, The saturation of bivalence replaced with oxo or aryl or an unsaturation, low - middle-class aliphatic hydrocarbon residue,  $R_2$  Unsubstituted or halogen, oxo, and hydroxy \*\* low-grade alkoxy \*\*. It has that they are the saturation or the unsaturation replaced by low-grade alkanoloxo, low-grade cycloalkyl, aryl, or aryloxy, low - middle-class aliphatic hydrocarbon residue, a low-grade cycloalkyl group, an aryl group, or an aryloxy group].

[0017]A word of an "unsaturation" in  $R_1$  and  $R_2$  means isolating, separating or including at least one or a double bond beyond it, and/or 3-fold combination continuously as combination between carbon atoms of a main chain or a side chain among an upper type. In accordance with the usual nomenclature, by displaying a location number of the younger one shows an unsaturation between two continuous positions, and an unsaturation between two not continuous positions displays and shows both location numbers. A desirable unsaturation is a double bond of the 2nd place and a double bond of the 5th place, or 3-fold combination.

[0018]A word of "low - middle-class aliphatic hydrocarbon" means hydrocarbon which has a straight chain or a branched chain (however, thing of a side chain of the carbon numbers 1-3 is preferred) of the carbon numbers 1-14, in  $R_1$ , is hydrocarbon of the carbon numbers 4-10 preferably, and, in  $R_2$ , is hydrocarbon of the carbon numbers 1-10. A word of "halogen" includes fluorine, chlorine, bromine, and an iodine.

Especially, a "low-grade" word includes a basis which has 1-6 carbon atoms, as long as there is no notice. A word of "low-grade alkyl" contains a saturated hydrocarbon group of a straight chain with 1-6 carbon atoms, or a branched chain, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, and hexyl. A "low-grade alkoxy" word means low-grade alkyl O- whose low-grade alkyls are \*\*\*\* and the meaning.

[0019]A word of "hydroxy (low-grade) alkyl" means the above alkyls replaced by at least one hydroxy group, for example, are hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, and 1-methyl-1-hydroxyethyl. A word of "low-grade alkanoloxo" means a basis shown by formula  $RCO-O-$  (acyl which the above low-grade

alkyls oxidize and produces RCO- here, for example, acetyl). The above low-grade alkyl groups containing three or more carbon atoms are bases which carry out a ring closure and are produced, for example, a word of a "low-grade cycloalkyl group" contains cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. [0020]A word of "aryl" includes a fragrance ring or a heterocycle group (desirable monocyclic basis) which may be replaced, for example, contains phenyl, tolyl, xylyl, and thienyl. As a substituent, halogen and a halogenation low-grade alkyl group (here, a halogen atom and a low-grade alkyl group are above meanings) are contained. A word of "aryloxy" means a basis shown by formula ArO- (here, Ar(s) are the above aryl groups).

[0021]A word of a "functional derivative" of a carboxyl group shown by A contains a salt (salt which can be preferably permitted on medicine), ester, and amide. A nontoxic salt used commonly is included as suitable "salt which can be permitted on medicine". A salt (sodium salt, potassium salt, etc.), for example, alkali metal salt, with an inorganic base, Alkaline earth metal salt (calcium salt, magnesium salt, etc.), ammonium salt, a salt with an organic base, for example, amine salt, (for example, a methylamine salt and a dimethylamine salt.) A cyclohexylamine salt, a benzylamine salt, a piperidine salt, ethylenediamine salt, Ethanolamine salt, a diethanolamine salt, a triethanolamine salt, Basic-amino-acid-salt tetra-alkyl ammonium salt (for example, arginine salt, lysine salt, etc.), such as a tris(hydroxy methylamino) ethane salt, a monomethyl monoethanolamine salt, lysine salt, a procaine salt, and a caffeine salt, etc. are raised. a method of conventionality [ to which these salts correspond, for example / acid and a base ] -- or it can manufacture by salt exchange.

[0022]As an example of ester, methyl ester, ethyl ester, propyl ester, Isopropyl ester, butylester, isobutyl ester, t-butylester, Lower alkyl ester, such as pentyl ester and 1-cyclo propylethyl ester, Low-grade alkenyl ester, such as vinyl ester and allyl ester, ethynyl ester, Low-grade alkynyl ester, such as propynyl ester, hydroxy (low-grade) alkyl ester like hydroxy ethyl ester, For example, aliphatic series ester and phenyl ester like low-grade alkoxy (low-grade) alkyl ester, such as methoxymethyl ester and 1-methoxy ethyl ester, Tosyl ester, t-buthylphenyl ester, salicyl ester, Aryl (low-grade) alkyl ester replaced by request of 3,4-dimethoxyphenyl ester, benzamide phenyl ester, etc., such as aryl ester, benzyl ester, trityl ester, and benzhydrylester, is raised. Mono- \*\*\*\*\*, such as methylamide, ethylamide, and dimethylamide, as amide JI low-grade alkylamide, Alkyls, such as aryl amide, such as an anilide and toluidide, methylsulfonyl amide, ethylsulfonyl amide, and tolyl sulfonylamide, or aryl sulfonylamide is raised.

[0023]Examples of desirable A basis are  $\text{-COOH}$ ,  $\text{-COOCH}_3$ ,  $\text{-COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{-COOCH}(\text{CH}_3)_2$ , and  $\text{-CONHSO}_2\text{CH}_3$ . or [ that arrangement of the inside of the above-mentioned formula (I), a ring, alpha, and/or omega chain is the same as arrangement of natural prostagladins ] -- or it may differ. However, this invention also includes a mixture of a compound which has a compound which has natural arrangement, and arrangement of non-nature.

[0024]An example of the typical compounds of this invention 15-\*\*\*\*- PGes, 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- PGes, and a 6-oxo derivative, A \*\*<sup>2</sup>-derivative, a 3R,S-methyl derivative, 6-keto derivative, a 5R,S-fluoro derivative, A 5,5-difluoro derivative, a 16 R,S-methyl derivative, a 16,16-dimethyl derivative, A 16 R,S-fluoro derivative, a 16,16-difluoro derivative, a 17S-methyl derivative, They are a 17 R,S-fluoro derivative, a 17,17-difluoro derivative, 19-methyl derivative, 20-methyl derivative, 20-ethyl derivative, 19-desmethyl derivative, a 2-decarboxy 2-(2-carboxyethyl) derivative, and a 16-Dev \*\*\*\*- 16-phenoxy derivative.

[0025]In a 15-\*\*\*\*- PGE compound used by this invention, when the 13 or 14th place is saturated, a \*\*\*\*- hemiacetal balance may be produced by hemiacetal formation of HIDOROKISHI of the 11th place, and keto \*\* of the 15th place. When such a tautomer exists, may change a rate of an abundance ratio of both isomers according to structure of other portions, or a kind of substituent, and one isomer may exist overwhelmingly depending on the case, but. Although a compound may be expressed with a structural formula or a nomenclature of keto form irrespective of existence of existence of such an isomer including these both in this invention, this is a thing on expedient and does not tend to eliminate a compound of a hemiacetal type. In this invention, isomers, such as each tautomer, its mixture or an optical isomer, its mixture, racemate, and other stereoisomeric forms, can also be used for the same purpose.

[0026]A thing with a compound used for this invention can be manufactured by a method of a description to JP,64-52753,A, JP,H1-104040,A, JP,H1-151519,A, JP,H8-48665,A, etc. As an exception method, these compounds can be manufactured by method same with having described here, or a known method.

[0027]A compound used by this invention can be used as an animal and an object for Homo sapiens, especially hair growing and hair-fostering material for Homo sapiens. Usually, it is locally used by external use to a portion which needs hair growing and hair fostering. Although a dose changes with age, a state of a treatment portion, a desired effect, a medication method, treatment periods, etc., when a medicine will

usually be prescribed for the patient with a quadrisection dosage or a self-sustaining gestalt from 0.01-100microg / affected part, or 1 [ 2nd ], effect usually sufficient with a dose of 0.001 - 500 mg/kg is acquired. External use liquid or ointment is contained as external preparations by this invention. or external use liquid dissolves an active principle in sterile solution, for example, a physiological saline, buffer solution, etc. -- or business -- the time -- an object for the dissolution -- combining -- making -- having . Ointment mixes an active principle to a base and is made.

[0028]

[Example]Hereafter, although the example of pharmaceutical preparation and the example of an examination explain this invention still in detail, these do not limit this invention.

To the jelly base shown in the example of example of pharmaceutical preparation 1 (ointment) following, 13,14-dihydro-15-\*\*\*\*- 16,16-difluoro-PGE<sub>2</sub> was mixed so that it might become 20microg/g.

Propylene glycol 10g carboxymethyl cellulose 10g sterile purified water 80g [0029]The example of an examination and test-method mouse (C3H system maleness) 8-week old (at the time of a test sample offering weight 26.3 \*\*1.3g) were carried out after preliminary breeding for three weeks, the epilation of the regions-of-back hair was carried out by the fingertip, and the part of a 2.5x2.5-cm angle was set up. The solution which makes the 1st day the day which carried out the epilation, and will contain an examined substance from the 3rd day was applied to 10.3-ml epilation part per time per day for 20 days. The solution containing an examined substance dissolved the examined substance so that it might become best ethanol (Kishida Chemical) with 20microg/m, and it presented the examination with it. The control group was presented only with best ethanol (Kishida Chemical).

[0030]

[Table 1]

試験群	塗布用量	塗布回数	動物数
第1群 対照(エタノール)	0.3 ml	1回/日	10匹
第2群 被験物質 20 µg/ml	0.3 ml	1回/日	10匹
被験物質: 13, 14-ジヒドロ-15-ケート-16, 16-ジフルオロ-PGE <sub>2</sub>			

[0031]20 days after the coating start, the newly produced hair was sampled, ten were chosen from several places of the epilation part at random out of it, and hair length was measured using an eyepiece micrometer under the stereoscopic microscope. The average value of ten measured hair was used as the hair length of the animal. The Student's t test was performed to the medium control group of the 1st group about hair length.

[0032]- The hair length on the 20th is 6.34\*\*0.17 mm of medium control groups, and 6.63\*\*0.12 mm of examined substance groups after a test-result coating start, and capable (p< 0.01) stretcher-ization was accepted in the examined substance group as compared with the hair length of a medium control group.

[0033]

[Table 2]

試験群	毛長(Mean±SD : mm)
第1群 対照(エタノール)	6.34±0.17mm
第2群 被験物質 20 µg/ml	6.63±0.12mm*

\* : p < 0.01 Student's t 検定

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-287532

(43) 公開日 平成10年(1998)10月27日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 7/06

A 6 1 K 7/06

// A 6 1 K 31/557

A D T

31/557

A D T

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平9-100091

(22) 出願日 平成9年(1997)4月17日

(71) 出願人 592060271

株式会社アールテック・ウエノ

大阪府大阪市中央区高麗橋2丁目4番8号

(72) 発明者 上野 隆司

兵庫県西宮市美作町7-29

(74) 代理人 弁理士 青山 稔 (外2名)

(54) 【発明の名称】 発毛・育毛剤

(57) 【要約】

【課題】 優れた効力を有する発毛・育毛剤を提供する。

【解決手段】 15-ケートープロスタグランジン化合物を有効成分とする発毛・育毛剤。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 15-ケートープロスタグランジン化合物を有効成分とする発毛・育毛剤。

【請求項2】 15-ケートープロスタグランジン化合物が、13,14-ジヒドロ-15-ケートープロスタグランジン化合物である請求項1記載の発毛・育毛剤。

【請求項3】 15-ケートープロスタグランジン化合物が、15-ケートー16-モノまたはジハロープロスタグランジン化合物である請求項1記載の発毛・育毛剤。

【請求項4】 15-ケートープロスタグランジン化合物が、13,14-ジヒドロ-15-ケートー16-モノまたはジハロープロスタグランジン化合物である請求項1記載の発毛・育毛剤。

【請求項5】 15-ケートープロスタグランジン化合物が、15-ケートー16-モノまたはジフルオロプロスタグランジン化合物である請求項1記載の発毛・育毛剤。

【請求項6】 15-ケートープロスタグランジン化合物が、13,14-ジヒドロ-15-ケートー16-モノま \*

\*たはジフルオロプロスタグランジン化合物である請求項1記載の発毛・育毛剤。

【請求項7】 15-ケートープロスタグランジン化合物が、15-ケートープロスタグランジンE化合物である請求項1記載の発毛・育毛剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

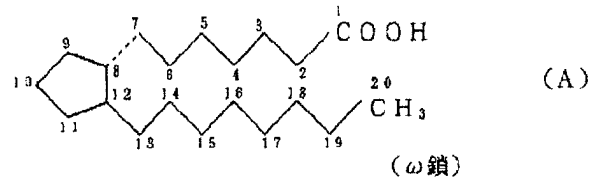
【発明の属する技術分野】 この発明は、15-ケートープロスタグランジン化合物の発毛・育毛における新用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 プロスタグランジン類（以後プロスタグランジンはPGとして示す）はひとおよび他の哺乳類の組織または器官に含有され、広範囲の生理学的活性を示す有機カルボン酸の1群である。天然に存在するPG類は一般的な構造特性として、式（A）に示すプロスタノ酸骨格を有する。

【0003】

【化1】  
（α鎖）



【0004】 一方幾つかの合成類似体は修飾された骨格を持っている。天然PG類は5員環の構造特性によって、PGA類、PGB類、PGC類、PGD類、PGE類、PGF類、PGG類、PGH類、PGI類およびPGJ類に分類され、さらに鎖部分が、不飽和および酸化の存在および不存在によっても

下付1... 13,14-不飽和-15-OH

下付2... 5,6-および13,14-ジ不飽和-15-OH

下付3... 5,6-, 13,14-および17,18-トリ不飽和-15-OHとして、分類される。

【0005】 さらに、PGF類は9位の水酸基の配置によってα（水酸基がアルファ配置である）およびβ（水酸基がベータ配置である）に分類される。PGE1やPGI2が発毛促進作用を有すること（特開昭61-218510号）、ペラプロストなどのPGI2誘導体が育毛養毛効果を有すること（特開平5-331025号）は知られている。また、幾つかの15-ケート（すなわち、水酸基の代わりに15位にオキシ基を持つ）-PG類および13,14-ジヒドロ-15-ケートーPG類は、天然PGの代謝中に酵素の作用によって自然に産生させる物質として知られている。さらに15-ケートーPG化合物は、特開平1-104040号公報、特開昭64-52753号公報、特開平1-151552号公

報、特開平8-48665号公報等の明細書に記載されている。しかしながら、15-ケートーPG化合物が、発毛・育毛作用を有することは未だ知られていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 この発明は、優れた効力を有する発毛・育毛剤を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】 この発明者は、15-ケートーPG化合物の生物活性について研究の結果、これらが発毛・育毛促進を目的とする処置に使用し得ることを見出して、この発明を完成したのである。すなわち、この発明は、15-ケートープロスタグランジン化合物を有効成分とする、発毛・育毛剤を提供するものである。従って、この発明の発毛・育毛剤は、禿頭症、毛髪の成長不良等の処置に有用である。

【0008】 この発明において、「処置」の語は、予防、治療、軽減、悪化防止、悪化の軽減を含めたあらゆる疾患の管理を包含する。「15-ケートープロスタグランジン化合物」は、以下15-ケートーPG化合物と略称するが、いずれも13および14位の間の2重結合の存在または不存在に関係なくプロスタノ酸骨格の15位に水酸基の代わりにオキシ基を持つあらゆるプロスタグランジン誘導体を含む。

【0009】 この発明の15-ケートーPG化合物類の命

名に際しては式(A)に示したプロスタノ酸の番号を用いる。前記式(A)はC-20の基本骨格のものであるが、本発明では炭素数がこれによって限定されるものではない。即ち、基本骨格を構成する炭素の番号はカルボン酸を1とし5員環に向って順に2~7までを $\alpha$ 鎖上の炭素に、8~12までを5員環の炭素に、13~20までを $\omega$ 鎖上に付しているが、炭素数が $\alpha$ 鎖上で減少する場合、2位から順次番号を抹消し、 $\alpha$ 鎖上で増加する場合2位にカルボキシル基(1位)に代わる置換基がついたものとして命名する。同様に、炭素数が $\omega$ 鎖上で減少する場合、20位から炭素の番号を順次減じ、 $\omega$ 鎖上で増加する場合、21番目以後の炭素原子は置換基として命名する。また、立体配置に関しては、特にことわりのないかぎり、上記基本骨格の有する立体配置に従うものとする。従って、 $\omega$ 鎖に10個の炭素原子を有する15-ケト-PG化合物を15-ケト-20-エチル-PG類と命名する。

【0010】上記式は最も典型的な配位である特定配置を示すが、この明細書において、特にことわらない限り化合物は上記の配置を有するものとする。PGD類、PGE類またはPGF類とは、一般にプロスタノ酸の9位および/または11位に水酸基を持つ化合物を指すが、この発明の15-ケト-プロスタグランジン化合物は9位および/または11位に他の基を有する化合物類まで拡張して包含する。上記化合物類は9-デヒドロキシ-9-置換あるいは11-デヒドロキシ-11-置換化合物類と称する。

【0011】前述のように、本明細書では15-ケト-PG化合物の命名はプロスタノ酸骨格に基づいて行う。これをIUPACに基づいて命名すると、例えば13, 14-ジヒドロ-15-ケト-16R, S-フルオロ-PGE<sub>2</sub>は(Z)-7-[(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(4R, S)-フルオロ-3-オキソ-1-オクタール]-5-オキソ-シクロペンチル]-ヘプト-5-エン酸; 13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-11-デヒドロキシ-11R-メチル-PGE<sub>2</sub>メチルエステルはメチル 7-[(1R, 2S, 3S)-3-メチル-2-[(3-オキソ-1-デシル)-5-オキソシクロペンチル]-ヘプト-5-エノエート; 13, 14-ジヒドロ-6, 15-ジケト-19-メチル-PGE<sub>2</sub>エチルエステルはエチル 7-[(1R, 2S, 3S)-3-ヒドロキシ-2-(7-メチル-3-オキソ-1-オクタール)-5-オキソ-シクロペンチル]-6-オキソヘプタノエートである。13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGF<sub>2</sub> $\alpha$ イソプロピルエステルはイソプロピル(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロ-2-{3-オキソ-1-デシル}シクロペンチル]-ヘプト-5-エノエートであり; 13, 14-ジヒドロ-15-ケト-20-メチル-PGF<sub>2</sub> $\alpha$ メチルエステルはメチル (Z)-7-[(1

R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-{3-オキソ-1-ノニル}-シクロペンチル]-ヘプト-5-エノエートである。

【0012】本発明において用いられる15-ケト-PG化合物類は15位に水酸基の代わりにオキソ基を有するあらゆるPGの誘導体類であり得、さらに1つの一重結合(15-ケト-PGタイプ1化合物類)、5位と6位の間に1つの二重結合(15-ケト-PGタイプ2化合物類)、または5位と6位および17位と18位の間に2つの二重結合(15-ケト-PGタイプ3化合物類)を有し得る。本発明に用い得る代表的な例は、15-ケト-PGタイプ1、15-ケト-PGタイプ2、15-ケト-PGタイプ3、13, 14-ジヒドロ-15-ケト-PGタイプ1、13, 14-ジヒドロ-15-ケト-PGタイプ2、13, 14-ジヒドロ-15-ケト-PGタイプ3等およびそれらの誘導体である。

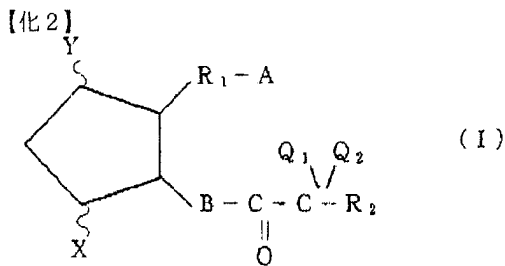
【0013】置換体または誘導体の例は、上記15-ケト-PG類の $\alpha$ 鎖末端のカルボキシル基がエステル化された化合物、生理学的に許容し得る塩、2-3位の炭素結合が2重結合あるいは5-6位の炭素結合が3重結合を有する化合物、3位、5位、6位、16位、17位、19位および/または20位の炭素に置換基を有する化合物、11位の水酸基の代りに低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を有する化合物等である。

【0014】この発明において3位、17位および/または19位の炭素原子に結合する置換基としては、例えば炭素数1~4のアルキル基があげられ、特にメチル基、エチル基があげられる。16位の炭素原子に結合する置換基としては、例えばメチル基、エチル基などの低級アルキル基、水酸基あるいは塩素、ふっ素などのハロゲン原子、トリフルオロメチルフェノキシ等のアリーロキシ基があげられる。17位の炭素原子の置換基としては、塩素、ふっ素等のハロゲンが挙げられる。20位の炭素原子に結合する置換基としては、C<sub>1-4</sub>アルキルのような飽和または不飽和の低級アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシのような低級アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルのような低級アルコキシアルキルを含む。5位の炭素原子の置換基としては、塩素、ふっ素などのハロゲンを含む。6位の炭素原子の置換基としては、カルボニル基を形成するオキソ基を含む。9位および11位の炭素原子にヒドロキシ基、低級アルキルまたは低級(ヒドロキシ)アルキル置換基を有する場合のこれらの基の立体配置は $\alpha$ ,  $\beta$ またはそれらの混合物であってもかまわない。

【0015】さらに、上記誘導体は、 $\omega$ 鎖が天然のPG類より短い化合物の $\omega$ 鎖末端にアルコキシ基、フェノキシ基、フェニル基等の置換基を有するものであってもよい。特に好ましい化合物は、16位の炭素に例えばメチル基、エチル基などの低級アルキル基を有する化合物、塩素、ふっ素などのハロゲン原子を有する化合物、17

位の炭素に塩素、ふっ素などのハロゲンを有する化合物、19位の炭素に例えばメチル基、エチル基などの低級アルキル基を有する化合物、5位の炭素に塩素、ふっ素などのハロゲンを有する化合物、6位の炭素にオキシ基を有する化合物、20位の炭素に例えばメチル基、エチル基などの低級アルキル基を有する化合物であり、また、16位の炭素以後のアルキル鎖の代わりにハロゲン原子またはハロゲン化アルキル基等の置換基を有することもあるフェニル基あるいはフェノキシ基が16位の炭素原子に結合した化合物である。

【0016】この発明に使用される好ましい化合物は式(I)



〔式中、XおよびYは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、またはオキシ(但し、XおよびYの基の内少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの2重結合を有していてもよい)、Aは $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ またはその官能性誘導体、Bは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $\text{Q}_1$ および $\text{Q}_2$ は水素、ハロゲンまたは低級アルキル、 $\text{R}_1$ は非置換またはハロゲン、オキシもしくはアリールで置換された、二価の飽和または不飽和、低〜中級脂肪族炭化水素残基、 $\text{R}_2$ は非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級シクロアルキル、アリールまたはアリールオキシで置換された、飽和または不飽和、低〜中級脂肪族炭化水素残基、低級シクロアルキル基、アリール基またはアリールオキシ基である〕を有する。

【0017】上式中、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ における「不飽和」の語は、主鎖または側鎖の炭素原子間の結合として、少なくとも1つまたはそれ以上の2重結合および/または3重結合を孤立、分離または連続して含むことを意味する。通常の命名法に従って、連続する2つの位置間の不飽和は若い方の位置番号を表示することにより示し、連続しない2つの位置間の不飽和は両方の位置番号を表示して示す。好ましい不飽和は、2位の2重結合および5位の2重結合または3重結合である。

【0018】「低〜中級脂肪族炭化水素」の語は、炭素数1〜14の直鎖または分枝鎖(ただし、側鎖は炭素数1〜3のものが好ましい)を有する炭化水素を意味し、好ましくは $\text{R}_1$ の場合炭素数4〜10の炭化水素であり、 $\text{R}_2$ の場合炭素数1〜10の炭化水素である。「ハ

ロゲン」の語は、ふっ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。「低級」の語は、特にことわりのない限り炭素原子数1〜6を有する基を包含するものである。「低級アルキル」の語は、炭素原子数1〜6の直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチルおよびヘキシルを含む。「低級アルコキシ」の語は、低級アルキルが上述と同意義である低級アルキル- $\text{O}$ -を意味する。

10 【0019】「ヒドロキシ(低級)アルキル」の語は、少なくとも1つのヒドロキシ基で置換された上記のようなアルキルを意味し、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-メチル-1-ヒドロキシエチルである。「低級アルカノイルオキシ」の語は、式 $\text{RCO}-\text{O}-$ (ここで、 $\text{RCO}$ -は上記のような低級アルキルが酸化されて生じるアシル、例えばアセチル)で示される基を意味する。「低級シクロアルキル基」の語は、炭素原子3個以上を含む上記のような低級アルキル基が閉環して生ずる基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを含む。

【0020】「アリール」の語は、置換されていてもよい芳香性炭素環または複素環基(好ましくは単環性の基)を包含し、例えばフェニル、トリル、キシリルおよびチエニルを含む。置換基としては、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル基(ここで、ハロゲン原子および低級アルキル基は前記の意味)が含まれる。「アリールオキシ」の語は、式 $\text{ArO}-$ (ここで、 $\text{Ar}$ は上記のようなアリール基)で示される基を意味する。

30 【0021】Aで示されるカルボキシル基の「官能性誘導体」の語は、塩(好ましくは、医薬上許容し得る塩)、エステルおよびアミド類を含む。適当な「医薬上許容し得る塩」としては、慣用される非毒性塩を含み、無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩、有機塩基との塩、例えばアミン塩(例えばメチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ベンジルアミン塩、ピペリジン塩、エチレンジアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチルアミノ)エタン塩、モノメチル-モノエタノールアミン塩、リジン塩、プロカイン塩、カフェイン塩等)、塩基性アミノ酸塩(例えばアルギニン塩、リジン塩等)テトラアルキルアンモニウム塩等があげられる。これらの塩類は、例えば対応する酸および塩基から常套の方法によってまたは塩交換によって製造し得る。

【0022】エステルの例としては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、 $t$ -ブチ

ルエステル、ペンチルエステル、1-シクロプロピルエチルエステル等の低級アルキルエステル、ビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル、エチニルエステル、プロビニルエステル等の低級アルキニルエステル、ヒドロキシエチルエステルのようなヒドロキシ(低級)アルキルエステル、メトキシメチルエステル、1-メトキシエチルエステル等の低級アルコキシ(低級)アルキルエステルのような脂肪族エステルおよび例えばフェニルエステル、トシルエステル、*t*-ブチルフェニルエステル、サリチルエステル、3,4-ジメトキシフェニルエステル、ベンズアミドフェニルエステル等の所望により置換されたアリールエステル、ベンジルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル等のアリール(低級)アルキルエステルがあげられる。アミドとしては、メチルアミド、エチルアミド、ジメチルアミド等のモノもしくは低級アルキルアミド、アニリド、トリイジド等のアリールアミド、メチルスルホニルアミド、エチルスルホニルアミド、トリルスルホニルアミド等のアルキルもしくはアリールスルホニルアミド等があげられる。

【0023】好ましいA基の例は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$ である。上記式(1)中、環、 $\alpha$ および/または $\omega$ 鎖の配置は、天然のプロスタグランジン類の配置と同様かまたは異なっているもよい。しかしながら、この発明は、天然の配置を有する化合物および非天然の配置を有する化合物の混合物も包含する。

【0024】この発明の典型的な化合物類の例は、15-ケト-PG類、13,14-ジヒドロ-15-ケト-PG類および6-オキソ誘導体、 $\Delta^2$ -誘導体、3R,S-メチル誘導体、6-ケト誘導体、5R,S-フルオロ誘導体、5,5-ジフルオロ誘導体、16R,S-メチル誘導体、16,16-ジメチル誘導体、16R,S-フルオロ誘導体、16,16-ジフルオロ誘導体、17S-メチル誘導体、17R,S-フルオロ誘導体、17,17-ジフルオロ誘導体、19-メチル誘導体、20-メチル誘導体、20-エチル誘導体、19-デスメチル誘導体、2-デカルボキシ-2-(2-カルボキシエチル)誘導体および16-デブチル-16-フェノキシ誘導体である。

【0025】この発明で用いる15-ケト-PGE化合物において、13,14位が飽和している場合に11位のヒドロキシと15位のケト間のヘミアセタール形成により、ケト-ヘミアセタール平衡を生ずる場合がある。このような互変異性体が存在する場合、両異性体の存在比率は他の部分の構造または置換基の種類により変動し、場合によっては一方の異性体が圧倒的に存在することもあるが、この発明においてはこれら両者を含むものとし、このような異性体の存在の有無にかかわらず

ト型の構造式または命名法によって化合物を表わすことがあるが、これは便宜上のものであってヘミアセタール型の化合物を排除しようとするものではない。この発明においては、個々の互変異性体、その混合物または光学異性体、その混合物、ラセミ体、その他の立体異性体等の異性体も、同じ目的に使用することが可能である。

【0026】この発明に使用する化合物のあるものは、特開昭64-52753号、特開平1-104040号、特開平1-151519号、特開平8-48665号等に記載の方法によって製造し得る。別法として、これらの化合物は、ここで記述したと同様の方法または既知方法によって製造し得る。

【0027】この発明で用いる化合物は動物およびヒト用、特にヒト用の発毛・育毛材として使用することができる。通常、発毛・育毛を必要とする部分へ局所的に外用にて使用される。投与量は、年齢、処置部分の状態、所望の効果、投与方法、処置期間等により変化するが、通常0.01-100 $\mu\text{g}$ /患部または1日2から4分割用量または持続形態で投与する場合0.001-500mg/kgの投与量で通常十分な効果がえられる。この発明による外用剤としては、外用液または軟膏等が含まれる。外用液は、有効成分を無菌の水溶液、例えば生理食塩水、緩衝液等に溶解させるかまたは用時溶解用に組合せて作られる。軟膏は、基剤に有効成分を混合して作られる。

#### 【0028】

【実施例】以下、この発明を製剤例および試験例によりさらに詳細に説明するが、これらはこの発明を限定するものではない。

#### 製剤例

##### 例1(軟膏)

下記に示すゼリー基剤に13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-PGE<sub>2</sub>を20 $\mu\text{g/g}$ となるように混合した。

プロピレングリコール	10g
カルボキシメチルセルロース	10g
滅菌精製水	80g

#### 【0029】試験例

##### ・試験方法

マウス(C3H系雄性)8週齢(試験供試時体重26.3 $\pm$ 1.3g)を3週間の予備飼育後、背部毛髪を指先で抜毛し、2.5 $\times$ 2.5cm角の部位を設定した。抜毛した日を1日目として3日目より被験物質を含む溶液を1日1回0.3ml抜毛部位に20日間塗布した。被験物質を含む溶液は、被験物質を特級エタノール(キシダ化学)に20 $\mu\text{g/ml}$ となるよう溶解し、試験に供した。対照群には、特級エタノール(キシダ化学)のみを供した。

#### 【0030】

##### 【表1】

試験群	塗布用量	塗布回数	動物数
第1群 対照(エタノール)	0.3 ml	1回/日	10匹
第2群 被験物質 20 µg/ml	0.3 ml	1回/日	10匹

被験物質: 13, 14-ジヒドロ-15-ケート-16, 16-ジフルオ

ロ-PGE<sub>1</sub>

【0031】塗布開始後20日目に抜毛部位の数カ所から、新たに生じた毛髪をサンプリングし、その中から無作為に10本選んで実体顕微鏡下で接眼マイクロメーターを用いて、毛長を測定した。測定した10本の毛髪の平均値をその動物の毛長とした。毛長について第1群の媒体対照群に対してStudent's t検定を行った。

\*塗布開始後20日目の毛長は媒体対照群 $6.34 \pm 0.17$  mm、被験物質群 $6.63 \pm 0.12$  mmであり、被験物質群において媒体対照群の毛長に比較して有為( $p < 0.01$ )な長毛化が認められた。

【0033】

【表2】

【0032】・試験結果

\*

試験群	毛長(Mean ± S D : mm)
第1群 対照(エタノール)	$6.34 \pm 0.17$ mm
第2群 被験物質 20 µg/ml	$6.63 \pm 0.12$ mm*

\*:  $p < 0.01$  Student's t検定